

Erfahrungen mit einem Kombinationspräparat zwischen einem Antihistamin und Penicillin

(1-p-chlorbenzyl-2-pyrrolidylmethyl-
benzimidazol-Penicillin G)

von

H.-G. MACHT

Frankfurt am Main

~~1963~~

1964

Aus der Klinik für Haut- und Geschlechtskrankheiten
der Universität Frankfurt am Main
Direktor: Professor Dr. F. Herrmann

Erfahrungen mit einem Kombinationspräparat
zwischen einem Antihistamin und Penicillin
(1-p-chlorbenzyl-2-pyrrolidylmethyl-
benzimidazol-Penicillin G).

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Zahnmedizin
der hohen medizinischen Fakultät
der Johann-Wolfgang-Goethe-Universität
Frankfurt am Main

vorgelegt von

H.-G. Macht aus Homberg Bz. Kassel
Frankfurt am Main
1963



Dekan: Prof. Dr. med. Frey

Referent: Prof. Dr. med. Steigleder

Korreferent: Prof. Dr. med. Käser

Mündliche Prüfung: 17.3.1964

Herrn Prof. Dr. G.K. Steigleder möchte ich für die
Überlassung des Themas und die mir gewährte Unter-
stützung und Beratung bei der Anfertigung dieser
Arbeit sehr herzlich danken.

Erfahrungen mit einem Kombinationspräparat
zwischen einem Antihistamin und Penicillin
(1-p-chlorbenzyl-2-pyrrolidylmethyl-
benzimidazol-Penicillin G).

Die Überempfindlichkeit gegen Penicillin gewinnt zunehmende Bedeutung. Daher soll geprüft werden, ob durch Verwendung eines Antihistamin + Penicillin Präparates solche Reaktionen unterdrückt werden können.

Zu diesem Zweck wurden 552 Krankengeschichten überprüft, bei denen die Patienten ein Kombinationspräparat zwischen Penicillin und dem Antihistamin Allercur erhalten hatten.

Die Wirkung dieses Präparates wird von verschiedenen Autoren günstig beurteilt.

Abkürzungen

A	=	Allercur, 1-p-chlorbenzyl-2-pyrrolidylmethyl-benzimidazol
Apc	=	Kombinationspräparat 1-p-chlorbenzyl-2-pyrrolidyl-methyl-benzimidazol-Penicillin G
E.	=	Einheiten
Go.	=	Gonorrhoe
L.	=	Lues
N-Pc"aqu."	=	Novocainpenicillin Hoechst
Pat.	=	Patientin
Pc	=	Penicillin

Schon kurze Zeit nach der Einführung von Penicillin (Pc) in die Therapie wurde von Unverträglichkeitserscheinungen des lokal und parenteral applizierten Therapeutikums berichtet (Herrel (7), Templeton (23), Mc. Innis (14), Waldbott (25), Goldmann (4)). Während einzelne Autoren diese als bedeutungslos abtaten und eine Weiterführung der Therapie befürworteten, plädierten andere für eine vorsichtige Anwendung des Pc. Nicht alle Fälle von Pc-Überempfindlichkeit hielten der Kritik stand. Zunächst ist die Auswirkung der Jarisch-Herxheimer'schen Reaktion auszuschneiden (Herrel (7), Storck (22)). Weiter sind auch der mangelnde Reinheitsgrad der Präparate, vom Pc nicht abgetrennte Ballaststoffe, wie Eiweisskörper und andere Stoffwechselprodukte des Pilzes sowie auch Trägersubstanzen, Inkorporations- und Suspensionsmittel (Graul und Menzel (6)) für eine Unverträglichkeit verantwortlich zu machen. Im besonderen muss auf das Procain hingewiesen werden, denn aus den zusammenfassenden Arbeiten von Fernström (3) geht hervor, dass Procainpenicillin eine höhere Komplikationsquote aufweist als kristallines Pc, wenn auch Procain allein nicht so häufig wie Pc die Ursache ist. Eine bessere Reinigung der Präparate und seine Herstellung in kristalliner Form führte aber nicht zum Verschwinden der unerwünschten Nebenwirkungen (Kuemmerle (12)). Überempfindlichkeitserscheinungen im Verlaufe der Pc-Therapie sind zumeist cutan-vasculärer Art (Pruritus,

Urticaria), aber auch cerebrale Symptome können dabei auftreten sowie auch der anaphylaktische Schock mit tödlichem Ausgang. Überempfindlichkeitsreaktionen des Gehirns nach Pc-Gaben werden von Huber (8) beschrieben. Die Häufigkeit der gegen kristallines Pc allergischen Personen wird von Senn (15) mit 2-5 % angegeben, Ekzematiker und Mykose-träger sollen bis zu 25 % allergisch sein. Die Auffassung, daß Mykose-träger häufiger betroffen werden, wird aber nicht von allen als bewiesen angesehen. Dazu sagt Kuemmerle (12): "Diese Auffassung hat in Betracht der Zunahme der Mykosen in den letzten Jahren und der gleichfalls keinesfalls vermehrten Allergiehäufigkeit gegen Pc auch nicht viel Wahrscheinlichkeit für sich." Graul und Menzel (6) aber geben an: "Durch Tierversuche wird nachgewiesen, daß die einzelnen Pilzarten wie *Penicillium notatum* und *Achorion Quinkeaneum* eines oder mehrere gemeinsame Antigene besitzen und mykotische Fälle unter den Ekzematikern einen Anteil des pc-empfindlichen Krankengutes stellen."

Bei der Behandlung der allergischen Reaktionen gewannen die Antihistaminica eine Bedeutung. Als Antihistaminica bezeichnen Meier und Bucher (15) Arzneistoffe, die ausgesprochene Hemmwirkung gegenüber Histamineffekten entfalten, ohne daß diese Histaminhemmung darin besteht, daß pharmakologische Wirkungen hervorgerufen werden, die denjenigen des Histamins entgegengesetzt sind. Der Begriff

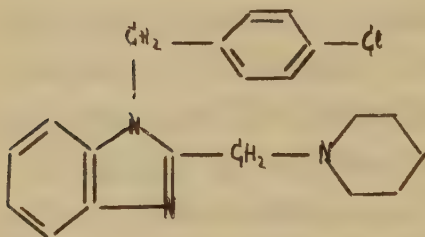
ist noch weiter einzuengen, nämlich, dass die Antihistaminwirkung die am stärksten ausgeprägte pharmakologische Eigenschaft des Stoffes sein und dass sie eine gewisse Mindeststärke haben soll (Meier und Bucher (15)). Nach Meier und Bucher (15) muss aber nicht bei jeder Antigen-Antikörperreaktion Histamin entstehen, das heisst, dass nicht jede allergische Reaktion therapeutisch mit Antihistaminkörpern angegangen werden kann. Allerdings schliessen Meier und Bucher (15) nicht aus, dass Antihistaminica nicht auch unabhängig von ihrer Antihistaminwirkung eine antiallergische Wirkung entfalten könnten. Antigen-Antikörperreaktionen werden aber nun nach Schulz (18) durch Antihistaminica nicht gehemmt, sondern nur deren Auswirkungen bis zu einem gewissen Grade unterdrückt. An der Haut auslösbare allergische Reaktionen werden angeblich durch gleichzeitige Injektionen von Antihistamin und Allergen gemildert, aber auch nur urticarielle Frühreaktionen, auf Spätreaktionen zeigt sich kein Einfluss.

Um die Wirkung der Pc-Präparate als Antigen herabzusetzen und auch möglicherweise allergische Reaktionen zu verhindern, wurde das als Allergen gefürchtete Procain durch Antihistamine ersetzt. Brett und Dorner (1) versuchten Kombinationen von Antihistaminen mit Pc, die sich aber als zu toxisch erwiesen. Kombinationen von Pc mit Histadyl, Decapryn und anderen Antihistaminica durch Simon (21) erwiesen sich als brauchbarer.

Nach tierexperimentellen Versuchen von Schulemann und Friebel (17) zeigte 1-p-chlorbenzyl-2-pyrrolidylmethylbenzimidazol gute Voraussetzungen für eine Salzbildung mit Penicillin.

Die Summenformel des 1-p-chlorbenzyl-2-pyrrolidylmethylbenzimidazol ist nach The Merck Index (7. Auflage)

$C_{19} H_{20} Cl N_3$, die Strukturformel



Es wurde von Jerchel, Fischer und Kracht (10) dargestellt.

Schulemann und Friebel (17) prüften die akute Toxizität dieses Stoffes an der Maus bei i.p. Verabreichung. Sie fanden die LD 50 bei 400 mg/Kg, eine geringere Toxizität bei der Maus im Vergleich mit anderen Antihistaminica. (Siehe Tabelle)

ACUTE TOXIZITÄT BEI DER MAUS (i.p. Verabreichung
VON SCHULEMANN UND FRIEBEL

Antistin	25,0-120,0	mg/kg
Dabylen	69,0-140,0	mg/kg
Neobridal	90,0-102,0	mg/kg
Pyribenzamin	62,0- 83,0	mg/kg
Soventol	135,0	mg/kg
Synpen	45,0	mg/kg
Trimeton (Avil)	47,0	mg/kg
1-p-chlorbenzyl-2-pyrrolidylmethyl-benzimidazol	400,0	mg/kg

Am Beispiel des allergischen Bronchialasthma beim Meer-
schweinchen zeigten Schulemann und Friebe (17), dass
1-p-chlorbenzyl-2-pyrrolidylmethyl-benzimidazol einen
grösseren therapeutischen Effekt hat als Pyribenzamin.
Abschliessend wird wörtlich gesagt:

"Wir halten auf Grund dieser Prüfung den unter-
suchten Stoff für einen Antihistaminkörper,
der wegen seiner geringen Giftigkeit und guten
Antihistamineigenschaften ein günstiges Resul-
tat bei der klinischen Prüfung erwarten lässt."

Jahrmärker (9) prüfte 1-p-chlorbenzyl-2-pyrrolidylmethyl-
benzimidazol an zahlreichen Patienten mit Pollenallergie
und stellte eine Dosis von 60-100 mg als ausreichend

fest. Die klinische Untersuchung zeigte keine Nebener-scheinungen und ergab einen aussergewöhnlich breiten therapeutischen Index.

Nach Kimmig (11) gelingt der Nachweis von 1-p-chlorbenzyl-2-pyrrolidylmethyl-benzimidazol im Serum der Patienten bei einer peroralen Dosierung 20 mg/60 kg nach vier Stunden nicht mehr. Nach Verabreichung von 3 mal 20 mg/60 kg am Tage bestehen therapeutisch wirksame Serumkonzentrationen über das ganze Zeitintervall. Bei Kontakt-dermatitiden reichten 60 mg/die aus, um ohne Nebener-scheinungen den Juckreiz zu unterdrücken. Die Wirkung entsprach ca. 2 mal 50 mg Luvistin, Antistin oder Pyribenzamin.

Ziertz und Greither (26) schreiben über 1-p-chlorbenzyl-2-pyrrolidylmethyl-benzimidazol:

"Bei Tagesdosen von 30 bis 100 mg haben sich die besten Erfolge bei Urticaria und Juckreiz gezeigt (perorale Verabreichung). Zwei von 154 Patienten klagten über Müdigkeit. Auch bei Behandlungen über 30 Tage hinaus zeigten sich keine Unverträglichkeitserscheinungen, sogar bei 30 mit diesem Anti-histaminicum behandelten Kindern nicht. Blutbild und Urin blieben normal."

Auf Grund dieser Erfahrungen mit 1-p-chlorbenzyl-2-pyrrolidylmethyl-benzimidazol wurde ein procainfreies

Kombinationspräparat zwischen diesem Antihistaminicum und Penicillin klinisch geprüft und später unter dem Markenzeichen "Neopenyl" in den Handel gebracht. Es handelt sich um das Salz aus Penicillin G und dem Antihistaminicum Allercur = (1-p-chlorbenzyl-2-pyrrolidyl-methyl-benzimidazol). Eine Ampulle von 600 000 E Apc enthält 300 mg Antihistamin.

Vonkennel (24) verabreichte 480 stationären Patienten und 700 ambulant Behandelten nahezu 3000 Apc-Injektionen. Er beobachtete keine Nebenerscheinungen. Nach Versuchen an Patienten mit Zwischenzehenmykose wurde Apc auch in allen Fällen von Dermatomykosen mit und ohne positive Trichophyтинreaktion, mit allergisch bedingten Ekzemen, und mit allergisch bedingtem Asthma angewandt und vertragen. Bei guter lokaler und allgemeiner Verträglichkeit ist das Apc dem Procainpenicillin in der Depotwirkung überlegen, schreibt Vonkennel (24).

In seiner Schlussfolgerung sagt er:

"Das Apc dürfte zur Zeit für die Praxis das Pc-Präparat mit der optimalen Sicherheitsquote bezüglich allergischer Reaktionen sein. Es ist um so mehr zu empfehlen, als in der Praxis die Feststellung einer Sensibilisierung meist unmöglich ist."

H. Götz und R. Koch (5) injizierten bei 51 Patienten insgesamt 436,4 Mega E. Apc. Beschwerden nach den Injektionen wurden von den Patienten nicht angegeben, auch keine

Allgemeinsymptome wie Müdigkeit oder Unbehagen, wie bei Antihistaminica gelegentlich zu beobachten. Es traten auch nach häufigen Injektionen keine lokalen Reizerscheinungen auf. Nun von der lokalen und allgemeinen Verträglichkeit des Apc Präparates überzeugt, verabreichten Götz und Koch (5) in der Folgezeit das Medikament nur noch bei Patienten, die nach üblichen Procain-Pc-Unverträglichkeitsercheinungen in Form von Urticaria, Dermatitis, Pruritus oder aber starke, schmerzhaft lokale Reaktionen zeigten. Bei 3 Patienten mit Procainüberempfindlichkeit nach Applikation von handelsüblichen Depotpenicillinen wurde das procainfreie Apc bei der Weiterführung der Kur reaktionslos vertragen. Bei einigen weiteren Patienten stellte sich im Verlaufe einer üblichen Pc Kur eine Überempfindlichkeit gegen das Pc ein. 6 dieser Patienten vertrugen das Apc gut, es stellte sich nach Angaben von Götz (5) sogar ein Desensibilisierungseffekt heraus. H. Götz (5): "Auf Grund unserer Beobachtungen besteht die Annahme, dass die Antihistaminkomponente von Apc auf die Antigenwirkung der gleichzeitig applizierten Penicillinmenge von 400 000 E. so stark dämpfend einzuwirken vermag, als ob nur eine kleine, zur Desensibilisierung geeignete Antibioticummenge injiziert worden wäre."

Von einigen Patienten mit Procain- und Pc-Überempfindlichkeit wurde Apc ebenfalls gut vertragen. Da gegen Ende der Kur eingeschobene Injektionen üblichen Depotpenicillins

wieder vertragen wurden (5), wurde ein Desensibilisierungseffekt angenommen.

Es werden aber auch Patienten von Götz (5) erwähnt, bei denen es trotz Apc zu Unverträglichkeitserscheinungen kam. Bei einer Urticaria nach Pc Injektionen blieb die Urticaria zwar bestehen, es kam aber zu keiner Exacerbation nach Injektionen von Apc. Möglicherweise war die Urticaria anderer Genese.

Bei einer Patientin mit einer Acrodermatitis chronica atrophicans reagierte die Patientin nach 6 Mega des üblichen Pc mit einem ätiologisch nicht sicher zu deutenen urticariellen Exanthem. Apc wurde ebenfalls nicht vertragen. (Intracutantest: Apc positiv, Procain negativ, NaCl negativ). Götz (5) nahm an, dass in diesem Fall eine Überempfindlichkeit gegen die Allercurkomponente bereits bestand, da die Patientin von anderer Seite wegen Juckreizes mit Antihistaminica behandelt worden war.

Überempfindlichkeiten gegen Antihistaminica sind bekannt. Sönnichsen und Stäps (20) berichten z.B. von allergischen Reaktionen durch Antihistaminica. Auch Schulz (18) erwähnt eine Vermehrung der Kontaktekzeme auf Antihistamine bei deren lokaler Anwendung, während bei oraler oder parenteraler Anwendung allergische Reaktionen seltener sind.

Tabelle 1

Patienten insgesamt	552
Pat. mit Lues	189
Lues I	18
Lues I / II	14
Lues II	58
Lues latens	103
Lues latens seropositiva	89
Lues latens seronegativa	14
Patienten mit 1 Kur zu 12 Mega E.	138
Pat. mit 2 Kuren zu 12 Mega E.	36
Pat. mit 3 Kuren zu 12 Mega E.	12
Pat. mit 4 Kuren zu 12 Mega E.	3
Patienten mit Gonorrhoe insgesamt	302
Pat. mit mehrmaliger Neuinfektion Go. mindestens zweimal mit Apc behandelt	44
Pat. mit Go die mit mehreren Injektionen Apc, meist 2 Mega E. Gesamtmenge behandelt worden sind	17
Gesamtmenge Apc	Mega Einheiten 3142
Anzahl der Injektionen	5372

Auf Grund dieser Literaturstellen möchte man glauben, dass Apc gegenüber anderen Depotpenicillinen Vorteile erwarten lässt.

Da nun dieses Präparat über einen längeren Zeitraum in der Hautklinik Frankfurt am Main bei bestimmten Patienten verwendet wurde, war es aufschlussreich die Ergebnisse nachzuprüfen.

Krankengut

Als Ausgangsmaterial dienten die Krankengeschichten einer Frauenstation. Diese Patientinnen waren fast ausschliesslich Personen mit häufig wechselndem Geschlechtsverkehr, die zur Durchführung einer regelmässigen Behandlung in geschlossenen Abteilung untergebracht waren. Da bei der Behandlung der Geschlechtskrankheiten grosse Dosen Pc, in diesem Falle Apc, injiziert wurden, war es in dieser Station besonders gut möglich, die Verträglichkeit dieses Präparates zu studieren.

Es wurden insgesamt 5372 Apc-Injektionen mit einer Gesamtmenge von 3142 Mega E. Pc. verabreicht.

Insgesamt wurden 552 Frauen mit Apc behandelt, davon 189 Pat. mit Lues und 363 mit Gonorrhoe.

Von diesen 363 Pat. mit Go. sind 302 nur einmal mit 400 000 E. Apc. behandelt worden, dann haben sie die Klinik nicht wieder aufgesucht. Da aber ein hoher Prozentsatz dieser Patientinnen sicher vorher ein oder mehrmals an Gonorrhoe erkrankt gewesen und von anderer Seite mit Depotpenicillinen verschiedener Art behandelt worden sind, war auch bei dieser einmaligen Behandlung in der Frankfurter Klinik die Möglichkeit einer allergischen Reaktion auf die Pc Komponente des Apc gegeben.

44 der Gonorrhoe-Pat. sind mindestens zweimal, oft auch mehrere Male an Go. erkrankt und mit jeweils 400 000 E. Apc behandelt worden. 17 Pat. mit komplizierter Go. (Adnexitis, Bartholinitis usw.) sind mit meist 2 Mega E. Apc behandelt worden, nur bei zwei Pat. wurde auf Supracillin und bei einer Pat. auf Omnamycin übergewechselt.

Die Lues wurde in Form von einer oder mehreren Pc-Kuren zu je 12 Mega E. Apc und zwar 600 000 E./die behandelt.

Von 189 Luespatientinnen sind

138 mit 1 Kur zu 12 Mega E. Apc,
36 mit 2 Kuren zu 12 Mega E. Apc,
12 mit 3 Kuren zu 12 Mega E. Apc, und
3 mit 4 Kuren zu 12 Mega E. Apc

behandelt worden.

Von den 189 Luespatientinnen hatten

18 eine Lues I,

14 eine Lues I/II, und

58 eine Lues II,

alle anderen eine Lues latens.

59 der Luespatientinnen L I, L I/II und L II sind mit zweimal 1 ccm HgCl_2 zur Einleitung der Pc-Behandlung vorbehandelt worden. Bei 31 Patientinnen wurde darauf verzichtet. Ausserdem sind aber öfter auch Pat. mit Lues latens seropositiva mit HgCl_2 anbehandelt worden.

E r g e b n i s s e

Es zeigte sich, daß Apc eine Jarisch-Herxheimer'sche Reaktion nicht unterdrücken konnte. Bei 6 Pat., bei dreien sogar trotz Vorbereitung mit HgCl_2 , waren nach den ersten Apc-Injektionen Jarisch-Herxheimer'sche Reaktionen zu beobachten.

Bei 9 Patientinnen traten schon bei einer Vorbereitungsbehandlung mit zwei Injektionen HgCl_2 Symptome im Sinne einer Jarisch-Herxheimer'schen Reaktion auf, die dann bei Beginn der Behandlung mit Apc nicht mehr vorhanden waren.

Die Krankengeschichten der oben erwähnten 6 Patientinnen:

1. Patientin F. G. Diagnose: Lues I/II

Einige Stunden nach der ersten Apc-Gabe brandrotes, maculöses Exanthem am Stamm. Drei Tage später ist kein Exanthem mehr zu erkennen, Apc wird gut vertragen.

2. Patientin J. H. Diagnose: Lues I mit Primäraffekt
Dunkelfeld: positiv (zweimal)

20.5.58 Trotz 2 x 1 ccm HgCl_2 Vorbereitung tritt einige Stunden nach der Injektion von 0,6 Mega Apc ein maculopapulöses Exanthem am Stamm und den Extremitäten auf.

21.5. Das Exanthem ist nur noch angedeutet sichtbar. Nach Injektion von 0,4 Mega E. Apc wieder Zunahme des Exanthems. Verdacht auf Jarisch-Herxheimer'sche Reaktion oder eine Allergie gegenüber Allercur, das in Apc enthalten ist. 30 mg Prednisolon peroral verordnet.

22.5. Exanthem nur noch angedeutet, zur Sicherheit wird auf N-Pc aqu. 0,6 M/die übergegangen.

23.5. Exanthem nicht mehr nachweisbar. Tagesdosis von Prednisolon täglich um 5 mg reduziert. Die Patientin fühlt sich wohl.

26.5. Bis jetzt 3 Mega N-Pc aqu. gut vertragen. Heute zum letzten Mal Prednisolon 10 mg.

30.5. 6,4 N-Pc aqu. bis jetzt gut vertragen.

2.6. Um eine allergische Reaktion gegen Allercur auszuschließen, erhält die Patientin täglich ein Dragée Allercur (A).

4.6. Keine allergische Reaktion auf A. Also war das

Exanthem zu Beginn der Behandlung wahrscheinlich eine Jarisch-Herxheimer'sche Reaktion.

9.6. Kur mit 1 Mega E. Apc und 11 Mega E. N-Pc aqu. abgeschlossen.

8.8.58 - 27.8.58 2. Kur mit 12 Mega E. Apc gut vertragen.

3. Patientin S.H. Diagnose: Lues II

12.4.56 Mit 1 ccm HgCl_2 Einleitung der Behandlung.

14.4. Nochmals ein ccm HgCl_2 .

17.4. Beginn mit 0,6 Mega E. Apc/die.

Am Abend stärkeres Hervortreten des Exanthems.

(Mässige Jarisch-Herxheimersche Reaktion)

19.4. Exanthem nicht mehr nachweisbar.

6.5.56 Entlassung. 12 Mega Apc wurden gut vertragen.

4. Patientin W.U. Diagnose: Lues I

17. und 19.12.55 Je 1 ccm HgCl_2 .

12.12. Erste Injektion 0,6 Mega E. Apc/die. Abends maculo-papulöses Exanthem am Stamm. Die Patientin friert und klagt über Kopfschmerzen. Temperatur $37,8^{\circ}\text{C}$.

Jarisch-Herxheimer'sche Reaktion.

28.12. Keine Beschwerden mehr.

10.1.56 Pc-Kur mit 12 Mega E. Apc beendet.

5. Patientin K.H. Diagnose: Lues latens.

10.10. - 30.10.56 12 Mega E. Apc, 0,6 Mega/die
gut vertragen.

2.1.57 - 21.1.57 12 Mega E. Apc, 0,6 Mega/die
ohne Reaktion vertragen.

5.9.58 - 1.10.58 Diagnose: Verdacht aufluetische
Neuinfektion, Papeln sicher, Primär-
affekt nicht sicher zu erkennen.
Dunkelfeld negativ.

12.9. Beginn mit 0,6 Mega E. Apc/die.

13.9. Mässige fieberhafte Reaktion, 37,8°C.

12.10. Kur mit 12 Mega E. Apc bei guter Verträglich-
keit beendet.

6. Patientin N.R. Diagnose: Lues latens, Graviditas
mens VIII/IX.

14.12.55 1 Mega Apc/die, nach der ersten Injektion leicht-
te Jarisch-Herxheimer'sche Reaktion. Später Wohlbefinden.
Kur mit insgesamt 20 Mega E. Apc beendet.

Die Abheilung der Primäraffekte und luischen Papeln war
in der Regel zwischen der 10. und der 15. Apc-Injektion,
die der maculösen Exantheme zumeist schon zwischen der
3. und 6. Injektion zu beobachten.

Unverträglichkeitsreaktionen traten bei 6 Pat. auf. Ein-
mal davon gleichzeitig auch gegenüber krist. Pc, während
4 von diesen Pat. Aquacillin ohne Reaktion vertrugen.

Die Krankengeschichten dieser Patientinnen:

7. Patientin H.F. Diagnose: Lues latens seropos.

9.10.56 3. Kur.

Nach 9 Mega Apc (1 Mega E. Apc/die) trat eine Urticaria auf. Testung mit Apc nach 20 Minuten positiv.

Calcium i.v. Nach 24 Stunden sind die Quaddeln verschwunden.

Testung am 17.10. (Intracutantest)

Apc	+
Pc	+

8. Patientin F.E. Diagnose: Lues II

22.8.56 Beginn der Behandlung mit 1 ccm HgCl₂.

Danach Kopfschmerzen und verstärktes Exanthem.

25.8. Zweite HgCl₂ Injektion gut vertragen, keine Beschwerden mehr.

28.8. Erste Injektion 600 000 E. Apc/die gut vertragen.

11.9. Bisher 9 Mega E. Apc, die Pat. klagt über Juckreiz im Genitalbereich. Kratzeffekte sind zu finden.

18.9.56 Erste Kur mit 12 Mega E. Apc beendet.

19.11.56 2. Kur.

Nach 5,2 Mega E. Apc urticarielle Erscheinungen, besonders in der Kälte. Besserung nach Übergang auf Aquacillin.

2. Kur mit 5,2 Mega E. Apc und 6,8 Mega E. Aquacillin beendet.

18.3.57 3. Kur.

Nach 5,4 Mega E. Apc Urticaria. Aquacillin wird gut vertragen. Kur mit 12 Mega E. Pc insgesamt beendet.

9. Patientin R.U. Diagnose: Lues latens

11.6.56 Beginn mit 600 000 E. Apc/die. Gute Verträglichkeit.

20.6. Keine Besonderheiten.

29.6. Kur mit 12 Mega E. Apc beendet.

4.9.56 2. Kur.

8.9. Beginn mit 600 000 E. Apc/die.

14.9. Nach der 7. Injektion schnell sich ausbreitende Hautrötung, Erbrechen, Angstgefühl. Apc abgesetzt. Nach zwei Stunden sind die Erscheinungen abgeklungen. Decortintabletten gegeben.

17.9. 1 ccm Casbis.

24.9. Erneut Apc injiziert, die Patientin gibt sofort Hautkribbeln an.

26.9. Nach der 3. Injektion schweres Krankheitsbild. Decortingabe.

12.2.57 Allergielage hat sich nicht geändert. Bei versuchsweise 800 000 E. Apc erneut Unverträglichkeitserscheinungen. Da die Seroreaktionen negativ sind, wird von einer weiteren Behandlung abgesehen.

10. Patientin R.W. Diagnose: Lues I/II

6.8.57 600 000 E. Apc/die.

9.8. Subjektives Befinden gut.

15.8. Insgesamt 6 Mega E. Apc gut vertragen.

Kur wurde mit 12 Mega E. Apc beendet.

31.10.57 2. Kur. Diagnose: Lues latens negativa

Kur mit 12 Mega E. Apc (600 000 E./die) abgeschlossen.

3.1.58 Diagnose: Gonorrhoe.

Behandlung mit 400 000 E. Apc.

4.1. Es wird an die Go-Behandlung eine Konsolidierungskur angeschlossen. 600 000 E. Apc/die.

12.1.58 In den letzten Tagen klagt die Patientin über Juckreiz am Körper. Auftreten immer kurze Zeit nach den Apc-Injektionen.

Apc-Kur mit 6 Mega E. abgeschlossen.

14.1. Das Testungsergebnis zeigt eine Überempfindlichkeit gegen Apc, geringer auch gegen A, Aquacillin wurde gut vertragen.

Testungsergebnis

	Intracutantest	Scratch
Aquacillin	o	o
Apc	+	+
A (Allercur)	+	o

11. Patientin M.H. Diagnose: Lues II, Graviditas
mens VI

(Die Patientin wurde 1955 zweimal mit 400 000 E. Apc
gegen Go. behandelt)

2.5.58 Sekundärererscheinungen wie maculöses Exanthem,
Papeln und Fluor vorhanden.

6.5.58 Vorbehandlung mit 2 x 1 cmm HgCl_2 .

8.5. Beginn mit 600 000 E. Apc/die.

Wegen der Graviditas insgesamt 20 Mega E. vorgesehen.

Die Apc-Injektionen werden gut vertragen.

23.5.58 Ab heute 1 Mega E./die. Die erhöhten Dosen
werden gut vertragen.

1.6. Die Patientin hat ziehende Schmerzen im Unter-
bauch. Verlegung in die Geburtshilfeabteilung der Frauen-
klinik. Am Nachmittag Wehen abgeklungen, sollen Senkwehen
gewesen sein. Zurückverlegung.

3.6. Patientin hat jetzt insgesamt 20 Mega E. Apc
erhalten.

24.5.59 Partus August 58, Graviditas mens III
Seroreaktionen negativ, zum Schutze des Kindes aber
12 Mega E. Apc, 600 000 E./die vorgesehen.

6.5. Nach 7,2 Mega E. Apc grossflächige urticarielle
Herde am Stamm und Extremitäten. Apc abgesetzt.
Calcistin i.v. Atosil-Dragees.

8.5. Hautveränderungen gehen zurück, nur noch morgens
einzelne Herde. Calcistin abgesetzt.

12.5. Wieder Urticaria. Erneut Calcistin i.v.

Omeril statt Atosil (wegen der Graviditas).

19.5. Nur noch einzelne urticarielle Herde. Omeril 3 x tgl. 1 Dragée. Auf Testung wird wegen der ausgedehnten Veränderungen verzichtet.

20.5.59 Entlassung.

27.10.59 Wiederaufnahme (errechneter Geburtstermin)
Diagnose: Lues I/II ?

27.10. Dunkelfeld negativ. Beginn mit Bismogenol 0,1

29.10. Beginn mit Erycin 2 g/die, 12 g vorgesehen.

Zur Vermeidung einer Jarisch-Herxheimer'schen Reaktion 3 Tage lang Decortin Tabl. 20 mg. Untersuchung in der Schwangerenberatung. Falls in 14 Tagen kein Partus, medikament. Einleitung der Geburt.

4.11.59 Kur mit Erycin beendet, keine Unverträglichkeitserscheinungen.

14.12.59 Wiederaufnahme. Partus am 1.12.59 normal (♂), Aufnahme zur Durchführung der zweiten Kur nach Testung.

Testungsergebnis: (Intracutantest)

<u>Novocain</u>	<u>0</u>
<u>Penicillin G Hoechst 400 E.</u>	<u>0</u>
<u>Apc 400 E.</u>	<u>+</u>
<u>Aquacillin 400 E.</u>	<u>0</u>

Weitere Behandlung mit Spirotrypan und Bismogenol.

12. Patientin W.M. Diagnose: Gonorrhoe

1.6.55 Behandlung mit 0,4 Mega Einheiten Apc.

23.2.57 Wiederum Behandlung einer Gonorrhoe mit 0,4 Mega E. Apc, gute Verträglichkeit des Präparates.

4.6.57 Diagnose: Gonorrhoe

Nach 0,4 Mega E. Apc abends Urticaria. Auf Calcium-Sandoz Abklingen der Urticaria.

6.11.57 Wiederaufnahme mit Gonorrhoe. Nach Behandlung mit 100 000 E. Apc Temperaturanstieg über 38°C.

Calcistin 10 ccm i.v. Trotzdem kurz danach urticarielle Hauterscheinungen und Kreislaufkollaps. Calcistin, Sympatoltropfen und Andantol Tabl. gegeben. Die Unverträglichkeitserscheinungen gingen daraufhin allmählich zurück.

14.11.57 Testung (intracutan)

<u>Apc</u>	<u>+</u>
<u>Penicillin G Hoechst</u>	<u>0</u>
<u>Megacillin</u>	<u>+</u>

Zwei Patientinnen zeigten auf Aquacillin Unverträglichkeitserscheinungen, die aber nach Umsetzung auf Apc verschwanden.

Die Krankengeschichten dieser beiden Patientinnen:

13. Patientin St. I. Diagnose: Lues latens

29.11.58 Kur mit Aquacillin begonnen. Nach 7,2 Mega E. Urticaria. Auf Apc umgesetzt und die Kur mit 4,8 Mega E. Apc beendet. Keine Unverträglichkeitserscheinungen mehr.

16.6. Bei der nächsten Kur volle 12 Mega AQUACILLIN!! vertragen.

14. Patientin Sp.K.

19.6.58 Gonorrhoe mit 400 000 E. Apc behandelt.

24.7.58 Gonorrhoeische Adnexitis mit 5 x 400 000 E.
Apc behandelt.

15.1.59 Diagnose: Lues II und Gonorrhoe

Beginn mit zweimal 1 ccm HgCl₂.

26.1. 8 x 400 000 E. krist. Pc.

27.1. Ab heute 800 000 E. Aquacillin/die.

31.1. Juckreiz am Körper, zahlreiche teils urticarielle, erythrosquamöse und teils excorierte Herde.
Therapie: 3 x tägl. Atosil, lokal Sterosanlotio 5%.

3.2. Juckreiz und Exanthem unverändert, statt
Aquacillin nun Apc.

7.2. Der Juckreiz lässt nach, keine urticariellen
Herde mehr.

17.2. Testungsergebnis: (intracutantest)

Penicillin	+
Novocain	Ø
Apc	Ø

Bei einer Patientin wurde Pulmo 500 nicht, Apc dagegen
gut vertragen.

Krankengeschichte:

15. Patientin B.G. Diagnose: Lues latens

9.5.57 2 x 1 ccm HgCl₂.

6.6. 20 Mega Apc insgesamt erhalten.

26.8.57 Beginn nächste Kur mit 600 000 E. Apc/die.

14.9. Insgesamt 12 Mega E. Apc gut vertragen.

28.3.58 3. Kur

29.3.58 Beginn mit 1 Mega E. Pulmo 500/die.

1.4.58 Nach Injektion von Pulmo 500 gegen 8³⁵ Uhr
(Injekt. 8³⁰) Schmerzen im Hals, motorische Unruhe,
pulsus frequens, weite Pupillen, Angstzustände.

Sofortige Besserung nach 1 ccm Luminal 20%. Am Abend
deutliche Anschwellung des Halses.

Behandlung mit 6 Mega E. Apc abgeschlossen.

4.7.58 Letzte Kur mit 12 Mega E. Apc ohne Neben-
erscheinungen durchgeführt.

D i s k u s s i o n

Jahrmärker (5), Ziertz und Greither (26) hielten eine Tagesdosis von 60-100 mg A. peroral für ausreichend, allergische Reaktionen zu unterdrücken, gaben aber bei Überdosierung um ein Mehrfaches dieser Menge leichte Nebenerscheinungen wie Müdigkeit und Schläfrigkeit, manchmal auch leichten Magendruck an.

Da nun in einer Ampulle von 600 000 E. Apc 300 mg 1-p-chlorbenzyl-2-pyrrolidylmethyl-benzimidazol (A) enthalten sind, wäre zu erwarten gewesen, dass diese Symptome auch bei der Apc Behandlung gelegentlich auftreten würden. Es werden jedoch selbst in Fällen von 20 und mehr Injektionen mit Apc, sogar bei Dosierungen von 1 Mega E/die solche Nebenerscheinungen nicht angegeben.

Auch Götz (5) versichert, dass bei der klinischen Anwendung von Apc diese bei den Antihistaminica gelegentlich auftretenden Nebenerscheinungen in keinem Falle zu beobachten waren.

Auch Vonkennel (24) berichtet nichts über solche Nebenreaktionen der Apc Therapie.

Man muss also damit rechnen, dass das Antihistaminicum nur langsam freigesetzt wird und damit nur sehr geringe,

evtl. nicht ausreichende Mengen für den Antihistamin-effekt zur Verfügung stehen.

Offenbar vermag Apc eine Jarisch-Herxheimer'sche Reaktion nicht völlig zu unterdrücken, denn bei 6 Pat., bei dreien davon sogar trotz Vorbereitung mit HgCl_2 , waren nach den ersten Apc Injektionen Jarisch-Herxheimer'sche Reaktionen beobachtet worden. +) Diese auffallend geringe Anzahl von Jarisch-Herxheimer'sche Reaktionen, bei 90 Pat. mit frischer Lues nur 6 Fälle, ist sehr wahrscheinlich durch die Vorbehandlung bedingt, denn 59 dieser Pat. sind mit 2 mal 1 ccm HgCl_2 vorbehandelt worden. Überdies waren die Reaktionen nur schwach ausgeprägt. Dieser Umstand ist in den vorbehandelten Fällen der HgCl_2 Vorbereitung und nicht unbedingt der Antihistamin-komponente des Apc zuzuschreiben.

Interessant ist die Wirkung des Apc als Antigen. Bei 6 von 363 mehrfach mit Apc behandelten Pat. wurden Überempfindlichkeitsreaktionen festgestellt (Krankengeschichten Nr. 7 bis 12). Drei von diesen Patientinnen wurden intracutan getestet. Das Testungsergebnis war: Alle drei Personen waren auf Apc empfindlich, während der Test auf eine wässrige Lösung von Penicillin in allen drei Fällen negativ blieb.

+) Krankengeschichten Nr. 1-6

Bei einer Patientin wurde auch auf A. getestet.

Das Ergebnis war:

Apc	stark positiv
A.	schwächer positiv
Aquacillin	negativ

(Krankengeschichte Nr. 4)

Es ist also so, dass Apc als Gesamtkörper oder wahrscheinlich die Antihistaminkomponente in Apc in diesen 3 Fällen das Antigen sein könnte, da der Pc Test negativ blieb. Dieses Ergebnis entspricht aber nicht den Beobachtungen von Vonkennel (24) u. Götz und Koch (5).

Vonkennel (24) hatte bei insgesamt 3000 Injektionen keinerlei Nebenwirkungen gesehen.

Götz und Koch (5) berichten aber über eine Patientin, bei der die Antihistaminkomponente als Antigen in Frage kommt (Seite 9). Allerdings könnte hier auch das Pc das Antigen sein, da nur auf Procain, NaCl und Apc getestet wurde.

Testungsergebnis:	Procain	Ø
	NaCl	Ø
	Apc	+

Apc ist nun unter dem Gesichtspunkt in die Therapie aufgenommen worden, dass der Antihistaminanteil das Procain, welches oft als eine Ursache für Überempfindlichkeitsreaktionen angesehen wurde, ersetzen sollte. Ausserdem

sollte es aber auch die Antigenwirkung des Penicillins so stark abschwächen, dass allergische Erscheinungen vermieden würden.

Das Schwinden von Unverträglichkeitserscheinungen nach dem Wechsel von Aquacillin auf Apc bei 2 Pat. ist nicht mit Sicherheit auf eine Unterdrückung der allergischen Reaktion gegen Pc zurückzuführen. Es könnte sich um eine Allergie gegen Procain gehandelt haben. (Krankengeschichten Nr. 13 und 14). Im Falle der Patientin St. I.

(Krankengeschichte Nr. 13) ist es merkwürdig, dass bei der zweiten Kur Aquacillin wieder voll vertragen wurde, sogar mit einer Gesamtmenge von 12 Mega E., 600 000 E./die.

Götz und Koch (5) berichten von ähnlichen Fällen, bei denen die Patienten später wieder eingeschobene Injektionen von Penicillinpräparaten, die vor der Behandlung mit Apc nicht vertragen wurden, dann reaktionslos vertrugen. Götz (5) nahm einen Desensibilisierungseffekt an. Eine Bestätigung dieser Ansicht lässt sich nun aus dem, in allen diesen Krankengeschichten einzig vorkommenden ähnlichen Krankheitsverlauf bei der Pat. St. I.

(Krankengeschichte Nr. 13) nicht geben. Bei dieser Patientin ist vielleicht die Urtcaria unter Aquacillin anderer Ursache gewesen als eine Pc Unverträglichkeit. Eine Desensibilisierung durch die fortgesetzten Pc Gaben

unter dem Antihistaminicum erscheint jedoch nicht ausgeschlossen.

Von Schmerzen an der Einstichstelle, entzündlichen Veränderungen oder Verhärtungen wurde im Laufe der Behandlungen mit Apc in den Krankenblättern nichts erwähnt. Dies deutet auf eine gute lokale Verträglichkeit des verwandten Kombinationspräparates hin. Diese Erfahrung stimmt auch mit den Berichten von Götz (5) und Vonkennel (24) über die gute lokale Verträglichkeit des Apc überein.

Das Apc hat seinen Zweck nicht voll erfüllt. Es muss also auch bei der Penicillintherapie mit Apc 1-p-chlorbenzyl-2-pyrrolidylmethyl-benzimidazol- Penicillin G (Apc) mit Überempfindlichkeiterscheinungen gerechnet werden, wenn auch vielleicht in einer geringeren Masse als bei der Verwendung von Procainpenicillinpräparaten.

Zusammenfassung der Ergebnisse

Die in dieser Arbeit ausgewerteten Erfahrungen über die Anwendung des 1-p-chlorbenzyl-2-pyrrolidylmethylbenzimidazol-Penicillin G besagen:

Eine Beeinflussung allergischer Reaktionen auf Penicillin ist vielleicht zuweilen möglich, aber nicht regelmäßig zu erwarten.

Eine Jarisch-Herxheimer'sche Reaktion wird auch bei Verwendung von Apc nicht völlig vermieden, aber vielleicht abgeschwächt und teilweise aufgehoben.

Überempfindlichkeitsreaktionen gibt es auch gegen Apc und im besonderen auch gegen seine Antihistaminkomponente.

Literaturverzeichnis

1. Brett, R. u.
Dorner, G.
Die Depotwirkung von Penicillin-Antihistamingemischen.
Arzneimittelforsch. Aulendorf 1 (1951) S. 215
2. Crip, H. u.
de Ribeiro, C.
Allergien gegen Procain.
J.Amer.Med.Ass. 151 (1953) S. 1185
3. Fernström, Ake I.B.
Studies on procain allergy with reference to urticaria due to procain penicillin treatment.
Acta dermat. venerolog. (Stockh.)
39 (1959) S. 433
40 (1960) S. 19
40 (1960) S. 175
42 (1962) S. 79
4. Goldmann, L.
Dermatitis from penicillin.
J.Amer.Med.Ass. 131 (1946) S. 883
5. Götz, H. u.
Koch, R.
Erfahrungen mit dem Depotantihistaminpenicillin "Neopenyl", insbesondere über einen Desensibilisierungseffekt gegen Penicillin G.
Münchener med. Wschr. 98 (1956) S. 1541
6. Graul, E.H. u.
Menzel, R.
Die Penicillinunverträglichkeit als Sensibilisierungsproblem.
Hautarzt 2 (1951) S. 55

7. Herrel, F. Penicillin and other antibiotic agents.
Dtsch. Überstzg. v. E. Schulze
Stuttgart Hirzel 485 XII (1949) S. 31
8. Huber, G. Penicillinschäden des Zentralnervensystems.
(Cerebrale Arzneimittelallergose und Herzheimer'sche Reaktion)
Dtsch. Z. f. Nervenheilkd. 171
(1954) S. 460
9. Jahrmärker, E. Über die klinische Prüfung eines neuen synthetischen Antihistamin-körpers.
Dtsch. med. Wschr. 78 (1953) S. 549
10. Jerchel, D.,
Fischer, H. u.
Kracht, M. Darstellung von Allercur,
zitiert nach
The Merck Index 7. Auflage
11. Kimmig, J. Vergleichende experimentelle Untersuchungen mit neuen Antihistaminica aus der Reihe der Benzimidazole.
Hautarzt 3 (1952) S. 414
12. Kuemmerle, H.P. Klinik und Therapie der Nebener-scheinungen.
13. Koffler, A. Allergic Skin Reaction To
Procaine Hydrochloride.
J. Amer. Med. Ass. 152 (1954) S. 28

14. Mc. Innis, K.B. Allergic reactions from handling penicillin.
Ann. Allergy 5 (1947) S. 102
15. Meier, R. u. Pharmakologie der Antihistaminica.
Bucher, K. Progr. Allergy 2
16. Rose, B. Role of histamine in anaphylaxis and allergy.
Amer.J.Med. 15 (1944) S. 545
17. Schulemann, W. u. Chemische und pharmakologische
Friebel, H. Untersuchungen über einen neuen Antihistaminkörper.
Dtsch. med. Wschr. 78 (1953) S.540
18. Schulz, K.H. Handbuch der Haut- und Geschlechts-
krankheiten. Antihistaminica.
Bd. A V/1, Springer Verlag Berlin (1962) S. 281
19. Senn, A. Nebenwirkungen der Antibiotica.
Praxis 20 (1953) S. 407
20. Sönnichsen, N. u. Zur Problematik allergischer
Stäps, R. Reaktionen durch Antihistaminica.
Zeitschr. Haut- und G.-Krankheiten 29 (1960) S. 283

21. Simon, W.S. Hypoallergic penicillin V (Pyribenzaminpenicillin) Comparison of Results and Final Conclusions From All Studies.
Ann. Allergy 11 (1953) S. 218
Hypoallergic penicillin. (Chlor-Trimeton-Penicillin)
Ann. Allergy 10 (1952) S. 187
22. Storck, H. Zur Frage der epidermalen Penicillinsensibilisierung.
Dermatologica 98 (1949) S. 211
23. Templeton, H.J. Cutaneous Reactions to Penicillin.
Arch. of Dermat. 56 (1947) S.325
24. Vonkennel, J. Ein neues Depot-Antihistamin-Penicillin "Neopenyl".
Dtsch. med. Wschr. 9 (1955) S. 308
25. Waldbott, G.L. Clinical Notes, Suggestions and New Instruments. Anaphylactic Death from Penicillin.
J.Amer.Med.Ass. 139 (1949) S. 526
26. Ziertz, P. u. Klinische Erfahrungen mit Allercur, Greither, H.
einem neuen Antihistaminicum.
Ärztl. Wschr. 7 (1954) S. 704

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die der Medizinischen Fakultät Frankfurt/Main zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel

"Erfahrungen mit einem Kombinationspräparat zwischen einem Antihistamin und Penicillin (1-p-chlorbenzyl-2-pyrrolidylmethyl-benzimidazol- Penicillin G)"

in der Universitäts-Hautklinik Frankfurt/Main unter der Leitung und mit Unterstützung von Herrn Prof. Dr. G.K. Steigleder ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher an keiner in- und ausländischen medizinischen Fakultät ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch die vorliegende oder eine andere Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Frankfurt/Main, den 1. Oktober 1963

Heinz-Günther Maht

L e b e n s l a u f

Am 27. Juni 1935 wurde ich in Benkheim (Kreis Angerburg), Ostpreußen, als Sohn des Zahnarztes Max Macht und seiner Ehefrau Charlotte geb. Ehrhardt geboren. Ostern 1941 trat ich in die Volksschule Benkheim ein und besuchte diese bis zum Herbst 1944. Nach der Flucht aus Ostpreußen besuchte ich kurze Zeit die Volksschule Sondershausen-West, dann bis 1948 die Volksschule in Sondershausen.

Von 1949 an besuchte ich die August-Vilmar-Schule in Homberg (Bz. Kassel) und legte dort im März 1955 die Reifeprüfung ab. Im gleichen Jahre begann ich an der Johann-Wolfgang-Goethe-Universität, Frankfurt/Main, Zahnmedizin zu studieren.

Am 30. April 1958 bestand ich an dieser Universität die zahnärztliche Vorprüfung und am 25. April 1961 die zahnärztliche Prüfung.

Seit der Zeit bin ich - mit Ausnahme von eineinhalb Monaten Beschäftigung bei Zahnarzt Jacobi, Frankfurt/Main - in der Praxis meines Vaters Zahnarzt Max Macht in Homberg (Bz. Kassel) beschäftigt.

Homberg d. 1.10.1963 Heins-Günther Macht

Akademische Lehrer

Prof. Dr. W. Artelt, Prof. Dr. M. Czerny,
Prof. Dr. H. Dänzer, Prof. Dr. K. Felix,
Prof. Dr. H. Frick, Prof. Dr. H. Giersberg,
Prof. Dr. K. Greerf, Prof. Dr. K. Greven,
Prof. Dr. W. Halbsguth, Prof. Dr. P. Hauser,
Prof. Dr. J. Jürgens, Prof. Dr. H. Kahlau,
Prof. Dr. A. Kleinschmidt, Dr. W. Koller,
Dr. Fr. Kreter, Prof. Dr. M. Kuck,
Prof. Dr. H. Kühne, Prof. Dr. E. Landes,
Prof. Dr. K. Luff, Prof. Dr. H. Martin,
Prof. Dr. H. Müser, Prof. Dr. R. Ortmann,
Prof. Dr. J.F. v. Reckow, Prof. Dr. W. Ried,
Prof. Dr. G. Rossberg, Prof. Dr. P. Royen,
Prof. Dr. L. Roka, Prof. Dr. W. Sandritter,
Prof. Dr. D. Starek, Prof. Dr. R. Wezler,
Prof. Dr. Th. Wieland, Prof. Dr. H.-H. Westermann,
Prof. Dr. R.K. Zahn.

